



Informe Público de Evaluación

Paracetamol Hibes 500mg comprimidos recubiertos con película EFG

Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página www.aemps.gob.es en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).

Nombre de los Medicamentos ⁽¹⁾

Paracetamol Hibes 500mg comprimidos recubiertos con película EFG

Principio Activo

PARACETAMOL

Titular de la autorización de comercialización

HELM IBERICA S.A.

Procedimiento de registro

Nacional.

Fecha del Informe

02/08/2016

Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

Forma de Administración

VÍA ORAL

Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

1. Introducción

Se solicita por procedimiento nacional la autorización y registro de los medicamentos genéricos Paracetamol Hibes 500 mg y 1 g comprimidos recubiertos con película EFG, de acuerdo con el artículo 7 del R.D. 1345/2007. Paracetamol Hibes 500 mg y 1 g comprimidos recubiertos con película EFG tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo (paracetamol) y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia Dolocatil.

La seguridad y la eficacia de paracetamol se han demostrado en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Paracetamol Hibes 500 mg y 1 g comprimidos recubiertos con película EFG se solicitan como medicamentos genéricos y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad, aparte de los estudios demostrativos de su equivalencia in vitro con el medicamento de referencia. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Paracetamol Hibes 500 mg y 1 g comprimidos recubiertos con película EFG son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia.

⁽¹⁾ El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Paracetamol Hibes 500mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene como principio activo PARACETAMOL presentándose en la forma farmacéutica de COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELÍCULA.

2.1. Sustancia Activa

PARACETAMOL

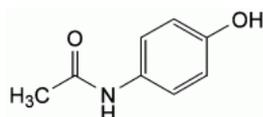
Se proponen dos fabricantes de sustancia activa, en ambos casos la calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP

Se incluyen unas únicas especificaciones independientemente del suministrador de la sustancia activa

FABRICANTE 1:

- Nomenclatura

INN: Paracetamol
Nombre químico: N-(4-Hidroxifenil) acetamida
Estructura:



Fórmula molecular: C₈H₉NO₂
Masa molecular: 151,2
CAS N°: 103-90-2

La sustancia activa, PARACETAMOL, presenta monografía en Ph.Eur.

El fabricante garantiza por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM.

Para todos los fabricantes de sustancia activa, se incluye declaración de la QP del liberador del producto terminado en el EEE de que la sustancia activa se fabrica siguiendo GMPs en base a las auditorías llevadas a cabo

- Propiedades generales

PARACETAMOL

Aspecto: polvo cristalino blanco o casi blanco.

Solubilidad: bastante soluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento y muy poco soluble en cloruro de metileno.

- Fabricación

Este apartado está cubierto por el CEP que presentan. Los datos aportados de lotes aseguran que el proceso está correctamente validado

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

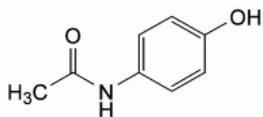
- Envase /cierre / Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM

FABRICANTE 2:

- Nomenclatura

INN: Paracetamol
Nombre químico: N-(4-Hidroxifenil) acetamida
Estructura:



Fórmula molecular: C₈H₉NO₂
Masa molecular: 151,2
CAS N°: 103-90-2

La sustancia activa, PARACETAMOL, presenta monografía en Ph.Eur.

El fabricante garantiza por escrito al solicitante que el proceso de fabricación no se ha modificado desde la concesión del certificado de idoneidad por parte del EDQM.

Para todos los fabricantes de sustancia activa, se incluye declaración de la QP del liberador del producto terminado en el EEE de que la sustancia activa se fabrica siguiendo GMPs en base a las auditorías llevadas a cabo

- Propiedades generales

PARACETAMOL

Aspecto: polvo cristalino blanco o casi blanco.

Solubilidad: bastante soluble en agua, fácilmente soluble en etanol al 96 por ciento y muy poco soluble en cloruro de metileno.

- Fabricación

Este apartado está cubierto por el CEP que presentan. Los datos aportados de lotes aseguran que el proceso está correctamente validado

- Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

- Envase /cierre

No especificado en el CEP.

PARACETAMOL se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad. Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados

2.2. Producto Final

- Descripción

La descripción del producto es:

500 mg: Comprimidos redondos de color blanco con una ranura en una de las caras.

1 g: Los comprimidos son blancos, con forma de cápsula y ranurados en una de las caras.

La composición cualitativa es:

500 mg

Paracetamol

Gránulo

Almidón de maíz pregelatinizado

Agua purificada

Lubricantes

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato magnésico.

Recubrimiento

Hipromelosa (5cps)

Polietilenglicol 6000

Propilenglicol.

Dióxido de Titanio.

Talco purificado.

Alcohol Isopropílico

Diclorometano

1 g

Gránulo

Almidón de maíz pregelatinizado

Agua purificada

Lubricantes

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato magnésico

Recubrimiento

Hipromelosa (5cps)

Polietilenglicol 6000

Propilenglicol

Dióxido de Titanio

Talco purificado

Alcohol Isopropílico

Diclorometano

La función de los excipientes está descrita y sus concentraciones son adecuadas par la vía de administración propuesta.

El producto se acondiciona en blíster de PVC/aluminio.

- Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

De acuerdo con el perfil de pH/solubilidad de la sustancia activa, la elección del método de disolución se considera adecuada. La información presentada avala el método y la especificación de disolución propuesta. Los comprimidos cumplen el test de divisibilidad de Ph Eur.

- Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye datos de validación suficientes para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

- Excipientes

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Presentan documentación que avala la ausencia de riesgo de transmisión de TSE/BSE.

- Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente

- Sistema envase/cierre:

El material de envase propuesto es PVC transparente/Alu. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para el producto

- Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez que coincide con el propuesto en el SPC:

Blister - PVC transparente/Alu

Val. Propuesta: 24 meses

Cond. Conservación: No requiere condiciones especiales de conservación

3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un comprimido recubierto con película que contiene el principio activo, paracetamol en la misma forma que el medicamento de referencia Dolocatil. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

4. Datos Clínicos

4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento genérico se demuestra la equivalencia terapéutica mediante estudios de bioequivalencia. No son necesarios estudios clínicos adicionales.

Sin embargo, en este caso se solicita una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS), al tratarse de un fármaco de clase I, con la misma sustancia activa (paracetamol) y la misma forma farmacéutica del medicamento de referencia (comprimidos).

4.2. Exención

De acuerdo con el artículo 10.2 b) de la Directiva 2004/27/EC, se establece que el solicitante puede estar eximido de la realización de estudios de bioequivalencia si puede demostrar que el medicamento genérico cumple con los criterios definidos en las guías correspondientes. Así, conforme a la guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EQWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **), se justifica que no se trata de un fármaco de estrecho margen terapéutico y que se trata de un fármaco de clase I (altamente soluble y altamente permeable), formulado con la misma composición cualitativa y una composición cuantitativa muy similar a la del producto innovador, con perfiles de disolución muy rápidos (>85% en 15 minutos) a pH 1.2, 4.5 y 6.8.

4.3. Estudios In Vitro

Se aportan los estudios in vitro de solubilidad así como los datos bibliográficos necesarios para clasificar el fármaco como altamente soluble y altamente permeable. Se adjuntan los estudios de disolución demostrativos de su muy rápida disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8, y realizar una bioexención basándose en BCS clase I.

Características del principio activo:

Margen terapéutico

Paracetamol no se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico por no encontrarse en el Anexo I actualizado de la Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Solubilidad

Se calcula la concentración a saturación en tampones acuosos representando el intervalo de pHs fisiológicos (1.2-7.5) a $37\pm 1^\circ\text{C}$ y se demuestra que la dosis máxima recomendada del fármaco se puede disolver en 250 mL de cualquier fluido gastro-intestinal.

Paracetamol: Datos previos:

Dosis máxima recomendada según SPC: 1 g

Contenido de los comprimidos: 500 mg y 1 g.

pKa= 9.5.

La solubilidad de paracetamol se estudió experimentalmente siguiendo los criterios establecidos en: [Guideline on the investigation of bioequivalence+\(CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01.](#)

Código de estudio: GNRIMIS-225/00/15

Fecha de aprobación del protocolo: 11/2015

Centro: Ipca Laboratories Limited, Athal. India

Fecha de realización: 09/12/2015

Descripción y validación del método analítico a los diferentes pHs. Linealidad, exactitud y precisión.

Se presentan los valores de solubilidad frente a pH.

Se comprobó el pH inicial y final y se observó que no hubo diferencias significativas.

Incluso al pH de mínima solubilidad (pH 1.2), la solubilidad de paracetamol es de 3.86 mg/ml, siendo este valor muy semejante al valor necesario para describir la molécula como altamente soluble (1000 mg/ 250 mL=4mg/mL).

Se comprobó la estabilidad en solución

En función de los datos obtenidos puede afirmarse que paracetamol es una molécula altamente soluble.

Permeabilidad / absorción: Se demuestra bibliográficamente que el fármaco se absorbe más del 85% por medio de estudios de biodisponibilidad absoluta, teniendo en cuenta el fármaco inalterado en orina y los metabolitos oxidativos o conjugados obtenidos en orina y heces.

El paracetamol administrado por vía oral se absorbe totalmente en el intestino delgado mediante difusión pasiva con una cinética lineal (Clissold, 1986). Los estudios realizados por Laitinene et al. (Laitinen et al., 2004), Lu (Lu et al., 1992), Bagnall (Bagnall et al., 1979) y Swaan (Swaan et al., 1994) también confirman que el paracetamol se absorbe mediante difusión pasiva empleando animales (rata) y técnicas in vitro (Caco-2).

Sahajwalla and Ayres (Sahajwalla and Ayres, 1991) es un estudio de dosis múltiples realizado en voluntarios sanos en un ámbito de dosis de 325-1000mg no observaron diferencias ni en los AUCs normalizados para la dosis ni en los MRT (Tiempos medios de residencia) lo que implica una cinética lineal. Las disponibilidades relativas respecto a la dosis de 1000 mg en estado estacionario estaban comprendidas entre el 93 y el 99%. Sin embargo, al incrementar la dosis se observó un incremento de Tmax lo que implica una dependencia de la velocidad de absorción con la dosis.

Shaw et al., demostraron que ni el pH ni el efecto que producen excipientes como: bicarbonato sódico, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato cálcico e hidróxido de aluminio sobre el mucus intestinal, afectan a la absorción de paracetamol (Shaw et al., 2005).

Características de la forma farmacéutica:

Composición y excipientes

Los excipientes del medicamento de referencia son: povidona, carbonato de calcio, ácido algínico, crospovidona, estearato magnésico, sílice coloidal anhidra, y almidón pregelatinizado.

Los excipientes del medicamento test son: maíz pregelatinizado, estearato magnésico, hipromelosa, macrogol y propilenglicol.

A la vista de estas composiciones se puede concluir que ninguno de los dos medicamentos contiene excipientes críticos.

Perfiles de disolución:

Se presentan perfiles de disolución con el aparato de disolución II (paletas), a 50 rpm, a 37°C, en un volumen de 900 ml y a pHs 1.2, 4.5, 5.8 y 6.8 con 12 vasos por pH y con tiempos de toma de muestra de 5, 10, 15, 30, 45 y 60 min. Se demuestra que la disolución es superior al 85% en 15 minutos en todos los pHs ensayados.

Dosis 1000 mg y 500 mg

Los perfiles de disolución se realizaron con dos lotes del producto test y del producto de referencia referencia. Ver tabla siguiente. Para la dosis de 500 mg, la Compañía solo presenta perfiles de disolución para un solo lote, comprometiéndose a realizar los perfiles de disolución de un segundo lote.

Product	Lot No.	Manufacturing date	Expiry date	Content assay (%)	Batch size
Paracetamol Hibes 1 g	FZF30029	10/2013	09/2015	100.9%	400,000
Paracetamol Hibes 1 g	FZF30039	10/2013	09/2015	100.3	400,000
Paracetamol Hibes 500 mg	FUS30039	04/2013	03/2015	97.4%	800,000

Paracetamol Hibes 500 mg	FUS30049	04/2013	03/2015	98.8%	800,000
Dolocatil 1 g	J676	NA	09/2018	98.6%	NA
Dolocatil 1 g	J678	NA	09/2018	95.8%	NA
Dolocatil 500 mg	I001CAD	NA	03/2017	102.5%	NA
Dolocatil 500 mg	-	NA	-	-	NA

Métodos Analíticos

Para ambos estudios se ha utilizado HPLC. Los métodos analíticos para los estudios de solubilidad y disolución han sido validados y sus correspondientes informes de validación han sido presentados en el módulo 3.2.P.5.3 y en la información complementaria.

4.4. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad del principio activo paracetamol están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. El estudio in vitro presentado para solicitar una bioexención basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutico se considera adecuado y los resultados del estudio demuestran que la formulación en evaluación es equivalente al producto de referencia.

4.5. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad del principio activo paracetamol están suficientemente demostradas. Los medicamentos Paracetamol Hibes 500 mg y 1 g comprimidos recubiertos con película EFG han demostrado la equivalencia con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.